

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Rigorózní práce

Praha, 2020

Mgr. Katarína Rožeková

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Študijní program: Epidemiologie
Študijní obor: Sociální epidemiologie



Mgr. Katarína Rožeková

Nadváha a obezita ako rizikový faktor vzniku rakoviny a diabetu
Overweight and Obesity as a Risk Factor for Cancer and Diabetes

Rigorózna práca

Vedúci práce: RNDr. Michala Lustigová, Ph.D.

Praha, 2020

Prehlásenie

Čestne prehlasujem, že som predkladajúcu prácu vypracovala samostatne a to pomocou informačných a literárnych zdrojov, ktoré sú uvedené v zozname literatúry. Predložená práca ani jej podstatná časť nebola použitá k získaniu rovnakého alebo iného akademického titulu.

V Prahe, 28. apríla 2020

.....

Podpis

Pod'akovanie

Autor ďakuje predovšetkým svojej školiteľke RNDr. Michale Lustigovej, Ph.D., za jej pozitívny prístup, podporu a poskytnutie užitočných rád a podnetných pripomienok.

ABSTRAKT

Predkladajúca rigorózna práca obsahuje súbor troch súvisiacich článkov zaoberajúcich sa vplyvom jedného z najvýznamnejších rizikových faktorov a to nadváhy ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) a obezity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) na intenzitu úmrtnosti vybraných typov zhubných novotvarov a prevalenciu diabetu a prediabetu. (I) Prvý publikovaný článok analyzoval pripísateľné riziko úmrtia obyvateľstva na vybrané zhubné novotvary v roku 2016, ktoré by bolo možné prisúdiť nadmernému BMI v českej populácii z roku 2008 a to podľa pohlavia. (II) V druhom predkladajúcom článku bola analýza rozšírená, pričom sa odhadovala a porovnávala úmrtnosť u českej a slovenskej populácie a medzi jednotlivými vekovými kategóriami. Predkladajúce výskumy boli analyzované pomocou populačnej atributívnej frakcie (PAF). (III) Cieľom poslednej analýzy bolo zistiť prevalenciu diabetu (DM) a prediabetu v českej populácii a zhodnotiť ich rizikové faktory.

Autori vo svojich štúdiách poukazujú na pretrvávajúci a neustále narastajúci problém obezity, jej dôsledky a to naprieč Európou. Prispievajú tak k hlbšiemu porozumeniu daného, dlhodobého pôsobiaceho rizikového faktora a návrhu opatrení pre plánovanie a následné realizovanie prevencií.

Predkladajúce analýzy boli zároveň publikované v časopise „*Demografia*“ (I), „*Epidemiologia, mikrobiologia, imunologia*“ (II) a posledný tretí článok bol zaslaný k recenznému konaniu do časopisu „*Diabetes Research and Clinical Practice*“ (III).

Kľúčové slová: nadváha, obezita, Body mass index, úmrtnosť, zhubné novotvary, Česko, Slovensko, EHES 2014, diabetes, prediabetes, rizikový faktor

SUMMARY

The present thesis contains a set of three related articles dealing with the influence of one of the most important risk factors namely overweight ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) and obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) on mortality intensity of selected types of malignant neoplasms and prevalence of diabetes and prediabetes. (I) The first published article analyzed the attributable risk of population death for selected malignant neoplasms in 2016, which could be attributed to excessive BMI in the Czech population from 2008 according to sex. (II) In the second submission, the analysis was expanded, estimating and comparing mortality in the Czech and Slovak populations and between different age categories. The present studies were analyzed using the population attribute fraction (PAF). (III) The aim of the last analysis was to determine the prevalence of diabetes (DM) and pre-diabetes in the Czech population and to assess their risk factors.

In their studies, the authors point to the continuing and growing problem of obesity and its consequences across Europe. They thus contribute to a deeper understanding of the long-term risk factor involved and the design of measures for the planning and subsequent implementation of prevention.

The present analyzes were also published in "Demography" (I), "Epidemiology, Microbiology, Immunology" (II) and the last third article was submitted for review to "Diabetes Research and Clinical Practice" (III).

Key words: overweight, obesity, body mass index, mortality, malignant neoplasms, Czech Republic, Slovakia, EHES, diabetes, prediabetes, risk factor

OBSAH

ZOZNAM SKRATIEK.....	7
ÚVOD	9
1. TEORETICKÝ RÁMEC VÝSKUMU.....	12
1.1 Epidemiológia obezity	12
1.2 Obezita ako rizikový faktor.....	14
1.2.1 Obezita a diabetes mellitus 2. typu.....	14
2.2.2 Obezita a vybrané typy rakoviny.....	16
2. METODOLOGICKÝ RÁMEC PREDKLADAJÚCICH PUBLIKÁCIÍ	19
2.1 Zoznam publikácií zaradených do rigorózneho práce	19
2.2 Predstavenie a charakteristika publikácií zaradených do rigorózneho práce	19
3. ZÁVER.....	22
POUŽITÁ LITERATÚRA	24
PUBLIKÁCIE ZARADENÉ DO RIGORÓZNEHO PRÁCE	31
I. VPLYV NADVÁHY A OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU RAKOVINY V ČESKEJ POPULÁCI	
II. ODHADOVANIE VPLYVU NADVÁHY A OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU RAKOVINY U ČESKEJ A SLOVENSKEJ POPULÁCIE	
II. PREVALENCE OF DIABETES AND PREDIABETES AND ITS RISK FACTORS IN ADULTS AGED 25-64 IN THE CZECH REPUBLIC: A CROSS SECTIONAL APPROACH	

ZOZNAM SKRATIEK

ADA – American Diabetes Association

AICR – American Institute for Cancer Research

AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome

BMI – Body Mass Index

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

DIAB – Forum Diabetologicum

DM – Diabetes mellitus

EHES – European Health Examination Survey

EHIS – European Health Interview Survey

EÚ – Európska únia

GBD – Global Burden of Disease Study 2015

HbA1c – Hladina glykovaného hemoglobínu v krvi

HIV – Human immunodeficiency virus

IARC – International Agency for Research on Cancer

IGF-1 – Insulin-like growth factor 1

MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb

NCZI – Národné centrum zdravotníckych informácií

NIH – National Cancer Institute

PAF – Populačná atributívna frakcia

Resp. – Respektíve

RR – Relatívne riziko

WCRF – World Cancer Research Fund International

WHO – World Health Organization

ZN – Zhubný novotvar

ÚVOD

Predkladajúca rigorózna práca sa skladá so súboru troch súvisiacich článkov, ktoré sa zaoberajú vplyvom nadváhy ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) a obezity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), jedného z najvýznamnejších rizikových faktorov, na intenzitu úmrtnosti vybraných typov zhubných novotvarov a zistením prevalencie prediabetu a diabetu v populácii Českej republiky. Okrem zmapovania prevalencie prediabetu a diabetu je cieľom zhodnotiť ich vzťah k rôznym rizikovým faktorom. Je všeobecne známe, že nadváha a obezita, ktoré sú definované ako abnormálne alebo nadmerné hromadenie tuku, predstavujú riziko pre zdravie. U dospelaj populácie sa pre ich klasifikáciu bežne používa index telesnej hmotnosti (BMI), ktorý je definovaný ako hmotnosť osoby v kilogramoch vydelená druhou mocninou jej výšky v metroch (kg/m^2). Svetová zdravotnícka organizácia rozdelila obezitu na niekoľko stupňov BMI podľa miery zdravotného rizika. BMI v rozsahu od 18,5 do 24,9 kg/m^2 je definovaný ako normálna váha, $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ako nadváha a obezita ako $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Obezitu je možné následne rozdeliť ešte do troch stupňov. Obezita klasifikovaná ako ľahká alebo I. stupňa má BMI v rozmedzí od 30,0 do 34,9 kg/m^2 , stredná (II. stupňa) od 35,0 do 39,9 kg/m^2 a ťažká obezita (III. stupňa) má BMI rovné alebo väčšie ako 40 kg/m^2 (WHO, 2020a).

Obezita je chronické ochorenie, ktoré má svoju etiológiu, príznaky ale i symptómy. Pre klasifikovanie zdravotných rizík vyplývajúcich z obezity je preto dôležité zohľadniť aj rozloženie tuku v tele. Podľa jeho rozloženia rozoznávame dva typy obezity. Prvý typ obezity je označovaný ako centrálny, gynoidný alebo aj ženský typ. Je charakterizovaný kumulovaním viscerálneho tuku v oblasti bokov, stehien a hrá dôležitú rolu pri vzniku metabolických a kardiovaskulárnych chorôb. Naopak, druhý typ obezity nazývaný aj ako androidný alebo mužský je v porovnaní s prvým typom obezity, z hľadiska vzniku metabolických komplikácií, rizikovejší. Intra-abdominálny tuk je ukladaný najmä v oblasti brucha (Hlúbik, Kunešová, Fried a kol., 2009).

Dlhodobá prítomnosť obezity u jedinca vedie k funkčným ale i štrukturálnym zmenám, ktoré následne vystupňujú k patologickým, orgánovo-špecifickým komplikáciám ako zápalové, metabolické, degeneratívne alebo neoplastické. Obezita by sa preto mala chápať ako chronické ochorenie, tak rizikový faktor ovplyvňujúci chorobnosť a úmrtnosť rôznych chronických ochorení, ktoré následne ovplyvňujú ako kvalitu, tak dĺžku života obézneho jedinca (DIAB,

2018). So zvyšujúcim sa indexom telesnej hmotnosti teda dochádza k nepriaznivým metabolickým účinkom na krvný tlak, cholesterol, triglyceridy a inzulínovú rezistenciu. Následne sa zvyšuje riziko vzniku okrem kardiovaskulárnych ochorení a cievnej mozgovej príhody aj diabetu 2. typu a rôznych typov rakovín.

V súčasnosti sa čoraz častejšie obezita a diabetes spájajú so zvýšeným rizikom vzniku rôznych typov rakovín. Vzhľadom na neustále rastúcu mieru obezity a diabetu na celom svete je možné očakávať i znepokojivý trend nárastu prevalencie nádorových ochorení. Faktory ako hyperinzulinémia, chronický zápal, antihyperglykemické lieky a vzájomne prelínajúce rizikové faktory (fyzická inaktivita alebo nadmerný energetický príjem) boli identifikované ako potenciálne mechanizmy, ktoré sú základom vzťahu medzi obezitou a diabetom. Zároveň, zápalové¹⁾ (Tsai, Clemente-Casares, Revelo a kol., 2015) a endokrinné príčiny²⁾ obezity, ktoré sú hlavným rizikovým faktorom diabetu 2. typu, boli definované ako hlavné mechanizmy vysvetľujúce asociáciu medzi diabetom a rakovinou (Jackuliak, Kollerová, Payer, 2014). Epidemiologické trendy diabetu úzko sledujú vývoj obezity (Bhupathiraju, Hu, 2016) a obezita je zároveň spojená s vyšším rizikom vzniku rôznych typov rakovín ako napríklad žľáz, pažeráka, kolorektálneho karcinómu, endometria, obličiek a postmenopauzálného karcinómu prsníka. Súčasne viacero autorov dokazuje, že miera úmrtnosti na nádorové ochorenia sa zvyšuje s narastajúcim stupňom nadváhy, meranej pomocou indexu telesnej hmotnosti (Kaaks, Kühn, 2014; Bianchini, Kaaks, Vainio, 2002; IARC, 2002). Existuje teda zvýšené riziko komorbidít pre $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ a stredné až závažné riziko komorbidít pre $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Na dosiahnutie optimálneho zdravia by mal byť preto priemerný BMI dospelaj populácie v rozmedzí od 21 až 23 kg/m^2 , zatiaľ čo cieľom jednotlivcov by malo byť udržanie si BMI v rozmedzí od 18,5 až 24,9 kg/m^2 (WHO, 2020b).

Obezita je celosvetovo považovaná za epidémiu s rozsiahlymi zdravotnými a socio-ekonomickými dôsledkami. Nežiaduci prírastok na hmotnosti, ktorý vedie k nadváhe a obezite sa stal globálnym problémom nárastu neprenosných chorôb a sám o sebe sa dnes považuje za chronické neprenosné ochorenie (podľa MKCH-10³⁾, dg. E66). Postihuje prakticky všetky

¹⁾ Dochádza k autoimunitnému poškodeniu v periférnych tkanivách, čo následne vedie k vzniku inzulínovej rezistencie (Tsai, Clemente-Casares, Revelo a kol., 2015).

²⁾ Endokrinnou príčinou obezity môže byť hormonálna dysfunkcia, hypofunkcia alebo hyperfunkcia ako napr. hypotyreóza, deficit rastového hormónu alebo testosterónu, syndróm polycystických ovárií, poškodenie hypotalamu alebo genetické syndrómy.

³⁾ Medzinárodná klasifikácia chorôb (MKCH-10) je systematicky triedený a hierarchicky usporiadaný zoznam chorôb a pridružených zdravotných problémov: desiata revízia (NCZI, 2020).

vekové a sociálno-ekonomické skupiny. V súčasnej dobe sa jedná o jeden najväčší ale zároveň i najzanedbávanejší problém verejného zdravia (WHO, 2020c). Za posledných 20 rokov sa miera obezity stonásobila a to najmä v dôsledku zmeny životného štýlu u populácie ako zníženou fyzickou aktivitou a zvýšenou spotrebou energeticky bohatých potravín. Vďaka psychologickým a sociálnym dôsledkom, ktoré sprevádzajú nadváhu a obezitu, sú tí, ktorých sa tieto podmienky týkajú vystavení taktiež diskriminácii v osobnom ale i pracovnom živote, depresii a nízkej sebaúcte. Dané dôsledky obezity následne prispievajú, nie len k vysokej ekonomickej záťaži, ale aj k preťažovaniu zdravotníckeho systému v dôsledku straty produktivity zamestnancov, zvýšeného postihnutia a predčasných úmrtí (Hruby, HU, 2016).

Je podstatné si preto uvedomiť, že obezita je nie len rizikový faktor, ale aj celospoločenský problém, ktorého dopady je dôležité kvalifikovať, resp. odhadovať vplyvy obezity na zdravie (chorobnosť, úmrtnosť) populácie, k čomu prispieva aj predkladajúca rigorózna práca. Tieto vplyvy môžu zároveň slúžiť ako podklad k vytváraniu komplexných preventívnych, diagnostických, terapeutických a dlhodobu kontrolovaný postupov a celkovo k tvoreniu aktivít podpory zdravia.

1. TEORETICKÝ RÁMEC VÝSKUMU

1.1 Epidemiológia obezity

Nadváha a obezita sa od 80. rokov minulého storočia začala postupne stávať hlavným klinickým problémom a problémom verejného zdravia. V súčasnosti sa teda obezita považuje za celosvetovú epidémiu, ktorá bola vyvolaná dramatickým nárastom mechanizácie a automatizácie práce, sedavým spôsobom života v kombinácii s uvádzaním na trh a konzumáciou vysoko energetických potravín a nápojov s vysokým obsahom uhľohydrátov (James, 2019). Práve z dôvodu zavádzaných zmien vo výživových trendov a globalizácie sa v súčasnosti uvádza, že problém nadváhy a obezity už nie je len rozvinutých krajín, ale aj rozvojových (Mulier, Dantas, 2012). Nedávne štúdie dokonca ukazujú, že prevalencia obezity narastá vo vyššej miere u ekonomicky slabších a sociálne znevýhodnených skupín, v porovnaní s dobre ekonomicky situovanej populácie. Daný trend si je možné vysvetliť okrem amerikanizáciou životného štýlu aj inými sociálno-ekonomickými faktormi ako sú napríklad vzdelanie, sociálne kontakty alebo zamestnanosť (Hawkes, 2006; Duffey, Gordon-Larsen, Shikany a kol., 2010).

Celosvetová prevalencia nadváhy a obezity sa od roku 1980 takmer zdvojnásobila a to do tej miery, že takmer tretina svetovej populácie je v súčasnosti klasifikovaná buď, že má nadváhu alebo je obézna (GBD, 2019). V roku 2016 trpelo nadváhou viac ako 1,9 miliárd dospelých populácie (vo veku viac ako 18 rokov), pričom viac ako 650 miliónov bolo obéznych. To predstavovalo 39 % dospelých populácie (39 % mužov; 40 % žien) s nadváhou a 13 % (11 % mužov; 15 % žien) s obezitou (WHO, 2020e). V rokoch 2017–2018 bola prevalencia obezity u mladej dospelých populácie (vo vekovej kategórii od 20 do 39 rokov veku) 40 %, medzi dospelými stredného veku (vo vekovej kategórii od 40 do 59 rokov veku) 45 % a 43 % medzi staršími dospelými, ktorí predstavovali vekovú kategóriu 60 rokov veku a viac (CDC, 2020). V roku 2018 celosvetová prevalencia obezity odpovedala približne 42 %. Autori Kelly, Yang, Chen a kol., 2008 dokonca odhadujú, že pokiaľ budú súčasné trendy pokračovať, tak do roku 2030 bude trpieť nadváhou alebo obezitou 59 % svetovej populácie.

Podľa Eurostatu, v roku 2014 trpelo v rámci členských štátov Európskej únie (EÚ) 52 % populácie nad 18 rokov nadváhou, 36 % bolo tesne na hranici obezity a 16 % bolo obéznych. Podváhu malo iba 2 % Európanov nad 18 rokov. Je možné konštatovať, že so starnúcou

populáciou sa zvyšuje aj podiel obezity, okrem populácie vo veku 75 rokov a viac. Zatiaľ, čo vo vekovej kategórii od 65 do 74 rokov veku bol podiel obezity na úrovni 22 %, u populácie vo veku 18 až 24 rokov veku bola prevalencia obezity necelých 6 %. S obezitou súvisela aj úroveň dosiahnutého vzdelania. Čím vyššia úroveň vzdelania, tým nižšia hodnota BMI. Zatiaľ čo v populácii so základným stupňom vzdelania trpelo z celkového počtu obezitou takmer 20 % populácie, s vysokoškolským vzdelaním to bolo približne 12 %. Podľa pohlavia sa žiadny výrazný rozdiel nezaznamenal (muži 16 %; ženy 16 %). Najnižší podiel obezity v rámci EÚ u dospelých populácie bol v Rumunsku (9 %) a Taliansku (11 %). Naopak, najvyšší podiel bol napríklad na Malte (25 %), Maďarsku (21 %) alebo Estónsku (20 %). Medzi krajiny s jednou z najvyšších prevalencií obezity patrí ale aj Česko (19 %) a Slovensko (16 %). Ako v Česku, tak aj na Slovensku je rovnako možné vidieť, že čím staršia je populácia, tým vyššia je miera obezity. Od 75 roku veku sa následne miera obezity znižuje. Najväčší rozdiel, u oboch krajín, v podiele obezity bol teda zaznamenaný medzi populáciou vo veku od 18 do 24 rokov (Česko 4 %; Slovensko 3 %) a populáciou vo veku od 65 do 74 rokov (Česko 28 %; Slovensko 33 %) (Eurostat, 2019).

Závažnosť obezity a porovnanie rozdielov v priebehu času je možné sledovať aj pomocou miery úmrtnosti. V celosvetovom meradle podľa štúdie Global Burden of Disease v roku 2017 bola miera úmrtnosti pripísaná obezite približne 60 úmrtí/100 000 obyvateľov. Najvyššia miera úmrtnosti, takmer 200/100 000 obyvateľov, sa prisudzovala krajinám so stredným príjmom, najmä vo východnej Európe, strednej Ázii, severnej Afrike a Latinskej Amerike. V porovnaní s Japonskom (14/100 000 obyvateľov) a Južnou Kóreou (20/100 000 obyvateľov), ktoré mali najnižšiu mieru úmrtnosti na svete. Global Burden of Disease dokonca uvádza, že v roku 2017 predčasne zomrelo v dôsledku obezity dokonca 4,7 milióna ľudí. Pre porovnanie, ide o takmer päťkrát vyššie číslo, na ktoré zomrelo HIV/AIDS v roku 2017. Globálne išlo o 8 % úmrtí v roku 2017, ktoré by bolo možné pripísať obezite, pričom pre výpočet odhadov bola použitá populačná atributívna frakcia (PAF) (GBD, 2019; Ritchie, Roser, 2020). Podiel úmrtí sa po celom svete ale výrazne líši. V mnohých krajinách so stredným príjmom ako východná Európa (Ukrajina 15 % alebo Rusko 16 %), Severná Afrika (Egypt 21 % alebo Lybia 19 %) alebo Latinská Amerika (Mexiko 16 %) mali v roku 2017 viac ako 15 % úmrtí pripísaných obezite. Medzi krajiny s vysokou intenzitou úmrtnosti na obezitu môžeme zaradiť aj Slovensko a Česko. Zatiaľ čo na Slovensku bolo pripísaných obezite 16 % úmrtí, v Česku to bolo o niečo menej, 15 % (Ritchie, Roser, 2020).

Neustále narastajúca prevalencia obezity je teda závažným zdravotným problémom a súčasne rizikovým faktorom, ktorý svojim dlhodobým pôsobením vo veľkej miere ovplyvňuje skoro všetky fyziologické funkcie tela, ktoré predstavujú významnú hrozbu pre verejné zdravie. Dlhodobou expozíciou pôsobenia obezity, získava jednotlivec predispozíciu k zvýšenému riziku vzniku viacerých chorobných stavov ako kardiovaskulárnych ochorení, zlého duševného zdravia a celých radov porúch pohybového aparátu. Prítomnosť chronickej obezity zvyšuje aj riziko vzniku rôznych druhov spomínaných rakovín a diabetu. Nielenže ide o chronické ochorenia ale aj potencióálne smrteľné ochorenia. Nakoľko je teda obezita čoraz častejšie spájaná s diabetom a rakovinou, ktoré postihujú čím ďalej väčšiu časť populácie je nevyhnutné porozumieť mechanizmom, prostredníctvom ktorých by sa prispievalo k ich progresii (CDC, 2020).

1.2 Obezita ako rizikový faktor

1.2.1 Obezita a diabetes mellitus 2. typu

Zvýšená prevalencia obezity v posledných rokoch upozornila na celosvetový význam tohoto problému. Obezita je rizikový faktor, ktorý svojim dlhodobým pôsobením vplýva na mnohé zdravotné, psychologické a sociálne stavy, z ktorých medzi najnebezpečnejší patrí určite diabetes mellitus 2. typu, predstavujúci takmer 90 % zo všetkých prípadov diabetu. Obezita a diabetes 2. typu sú zároveň chronické a metabolické ochorenia, ktorých prevalencia v dnešnom svete alarmujúco stúpa. Taktiež, svojou prítomnosťou zvyšujú riziko vzniku iných, pridružených ochorení ako napríklad kardiovaskulárne ochorenia alebo cievnu mozgovú príhodu (Al-Goblan, Al-Alfi, Khan, 2014).

Pozornosť, ktorá sa pripisuje vzťahu medzi obezitou a diabetom 2. typu je okrem iného aj z toho dôvodu, že zatiaľ čo miera obezity a diabetu na celom svete prudko rastie, vek nástupu obezity a diabetu neustále klesá (Al-Goblan, Al-Alfi, Khan, 2014). Globálna prevalencia diabetu u dospelých nad 18 rokov sa dokonca zvýšila zo 4,7 % v roku 1980 na 8,5 % v roku 2014, pričom v roku 2016 Svetová zdravotnícka organizácia odhadovala, že diabetes patril medzi siedmu najčastejšiu príčinu úmrtnosti (WHO, 2018a). V roku 2016 bola celosvetová prevalencia diabetu 2. typu odhadovaná na 116 miliónov. Do roku 2030 sa dokonca očakáva, že vzrastie na 360 miliónov (Khemka, Benerjee, 2017) a do roku 2040 dokonca na 642 miliónov osôb (Berita, 2017).

Je všeobecne známe, že jedinec trpiaci nadváhou alebo obezitou má vyššie riziko vzniku diabetu 2. typu, najmä ak trpí androidnou nadváhou alebo obezitou, kedy je tuk ukladaný predovšetkým v oblasti brucha. Nedávny výskum dokonca naznačuje, že u obeznej populácie je až 80krát vyššia pravdepodobnosť vzniku diabetu 2. typu ako u populácie s BMI nižším ako $BMI < 22 \text{ kg/m}^2$ (Diabetes, 2019). Predpokladá sa, že chronická obezita spôsobuje zmeny v metabolizme tela jedinca. Najmä v prípade kumulovania tuku v oblasti brucha, dochádza k uvoľňovaniu prozápalových chemikálií. To môže spôsobiť nerovnováhu medzi produkciou inzulínu v β -bunkách pankreasu⁴⁾ a účinkom inzulínu v cieľových tkanivách (tukové, svalové, pečenné tkanivo). Ide o takzvanú inzulínovú rezistenciu, ktorá je kľúčovým faktorom patogenézy diabetu 2. typu (Khemka, Benerjee, 2017). Jedna z ďalších teórií predložená vedcami o tom, ako môže obezita viesť k diabetu 2. typu je, že obezita spôsobuje prediabetes a metabolický stav, ktorý sa takmer vždy vyvinie v diabetes 2. typu (Diabetes, 2019).

S obezitou a diabetom 2. typu súvisí niekoľko ďalších faktorov, medzi ktoré patria nemodifikovateľné rizikové faktory ako napríklad genetická predispozícia, etnicita, pričom u černocho, Hispáncov, Aziatov a indiánov je riziko vyššie (Shai, Jiang, Manson a kol., 2006). Medzi neovplyvniteľný rizikový faktor patrí aj vek, pričom platí, že s pribúdajúcim vekom sa riziko vzniku diabetu 2. typu zvyšuje (Ernst, 2018). Naopak, medzi modifikovateľné alebo ovplyvniteľné rizikové faktory patrí jednoznačne fyzická aktivita (ADA, 2010). Dobrou správou je, že 5% zníženie telesnej hmotnosti môže pomôcť zlepšiť citlivosť tela na inzulín a znížiť tak riziko vzniku diabetu 2. typu o viac ako 50 % (Diabetes, 2019). Taktiež je možné sem zaradiť aj fajčenie, kedy expozícia nikotínu ovplyvňuje citlivosť na inzulín (Maddatu, Anderson-Baucum, Evans-Molina, 2017) a v neposlednom rade stravovacie návyky (Sami, Ansari, Butt a kol., 2017).

⁴⁾ Český slinivka břišní

2.2.2 Obezita a vybrané typy rakoviny

Súčasný vplyv obezity na verejné zdravie je hlavným problémom na celom svete, najmä preto, že obezita je významným rizikovým faktorom pre niekoľko druhov rakoviny. Odhaduje sa, že približne 20 % všetkých druhov rakoviny je spôsobených práve nadváhou a obezitou (Wolin, Carson, Colditz, 2010). V celosvetovom meradle sa dokonca odhaduje, že v roku 2012 bolo pripísaných 3,6 % (n=481 000) všetkých nových prípadov rakoviny, u dospelaj populácie vo veku 30 rokov a viac, vysokému BMI a to s 10ročným oneskorením. Populačná atributívna frakcia (PAF)⁵⁾ bola dokonca vyššia u žien (5,4 %) ako u mužov (1,9 %). Rakovina tela matrice, postmenopauzálna rakovina prsníka a hrubého čreva predstavovali 63,6 % všetkých prípadov rakovín spôsobených vysokými BMI (Arnold, Pandeya, Byrnes a kol., 2015).

Príčina vzniku nádorových ochorení u obéznej populácie je predovšetkým chronický zápal, ktorý môže v priebehu času spôsobiť poškodenie DNA čo následne môže viesť k vývoju nádorového ochorenia. Jedinci trpiaci nadváhou a obezitou majú s väčšou pravdepodobnosťou (v porovnaní s jedincami s normálnou telesnou hmotnosťou) stavy alebo poruchy, ktoré sú spojené s chronickým lokálnym zápalom alebo spôsobujú chronický lokálny zápal, a ktoré sú rizikovými faktormi pre určité druhy rakoviny (Gregor, Hotamisligil, 2011). Napríklad chronický lokálny zápal vyvolaný gastroezofágovým refluxným ochorením alebo Barrettov pažerák je pravdepodobnou príčinou adenokarcinómu pažeráka. Obezita je rizikový faktor aj pre vznik žlčkových kameňov. Ide o stav charakterizovaný chronickým zápalom žlčníka a anamnéza žlčkových kameňov je silným rizikovým faktorom pre rakovinu žlčníka (Randi, Franceschi, La Vecchia, 2006). Zároveň, tukové tkanivo produkuje nadbytočné množstvo estrogénu, ktorého vysoké hladiny sú spojené so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka, endometria, vaječníkov a niektorých ďalších druhov rakoviny. Populácia s vysokým BMI môže mať rovnako zvýšenú hladinu inzulínu v krvi a inzulínom podobný rastový faktor-1 (IGF-1). Vysoké hladiny inzulínu a IGF-1 môžu následne podporovať rozvoj rakoviny hrubého čreva, obličiek, prostaty alebo endometria (Gallagher, LeRoith, 2015). Medzi ďalšie možné mechanizmy, ktorými by tukové bunky mohli ovplyvniť riziko rakoviny, patria napríklad zmeny v produkcii adipokínov, hormónov, ktoré môžu stimulovať alebo inhibovať rast buniek. Napríklad hladina adipokínu zvaného leptín, ktorý pravdepodobne podporuje proliferáciu

⁵⁾ PAF je pomerné zníženie choroby alebo úmrtnosti obyvateľstva, ku ktorému by došlo, ak by sa expozícia rizikovému faktoru znížila na alternatívny ideálny expozičný scenár (WHO, 2020d).

buniek, sa zvyšuje so zvyšujúcim sa telesným tukom v krvi (Seo, Bhardwaj, Choi, 2015; Roberts, Dive, Renehan, 2010).

Existuje veľa prospektívnych epidemiologických štúdií, ktoré preukázali priamu súvislosť medzi vysokou hladinou BMI a následným vznikom rakoviny. Samotná obezita však zjavne nezvyšuje riziko rakoviny vo všetkých tkanivách v ľudskom organizme (Calle, Rodriguez, Walker-Thurmond a kol., 2003; Calle, Kaaks, 2004; Renehan, Tyson, Egger, 2008; WCRF, 2007). V roku 2002 Medzinárodná agentúra IARC dokonca potvrdila a vytvorila prehľad vybraných 12 druhov zhubných novotvarov, ktorých vznik súvisí s obezitou. Konkrétne išlo o adenokarcinóm pažerák⁶⁾ (podľa MKCH-10, dg. C15), zhubný novotvar žalúdka (C16), dolného tráviaceho traktu (C18–C20), pečene a vnútropečeňových žľazových ciest (C22), žľazníka (C23), pankreasu (C25), prsníka (C50), tela maternice⁷⁾ (C54), vaječníka (C56), obličiek⁸⁾ (C64), štítnej žľazy (C73) a Mnohopočetný myelóm (C90) (Lauby-Secretan, Scoccianti, Loomis a kol., 2016). Daný zoznam diagnóz sa však v priebehu času rozširuje a preto v našich článkoch, s niektorými z nich, nebolo počítané. Viaceré epidemiologické výskumy následne potvrdzovali vzájomnú závislosť medzi nadváhou, obezitou a niektorými druhmi rakovín (Wolin, Carson, Colditz, 2010; Reeves, Pirie, Beral a kol., 2007). Závislosť medzi zvýšeným BMI a rakovinou je rôznymi štúdiami jednoznačne potvrdená u zhubného novotvaru endometria, kedy ženy v nadváhou a obezitou majú dvojnásobne až štvornásobne vyššiu pravdepodobnosť výskytu rakoviny endometria ako ženy s normálnou hmotnosťou (Setiawan, Yang, Pike a kol., 2013). Riziko vzniku ezofágového adenokarcinómu, karcinómu žalúdka, pečene a obličiek je u populácie s nadváhou alebo obezitou 2krát vyššie ako u populácie s normálnou váhou (Hoyo, Cook, Kamangar a kol., 2012; Chen, Liu, Wang a kol., 2013; Chen, Wang, Wang a kol., 2012; Campbell, Newton, Freedman a kol., 2016; Wang, Xu, 2014). Viacerými výskumami bol potvrdený vzťah aj medzi obezitou a rakovinou pankreasu (Genkiner, Spiegelman, Ke a kol., 2011), hrubého čreva, konečníka (Ma, Yang, Wang a kol., 2013) a rakovinou žľazníka, kedy populácia s nadváhou má asi o 20 % vyššie riziko vzniku rakoviny žľazníka a populácia s obezitou až o 60 % vyššie riziko. Podľa pohlavia je riziko vyššie u žien v porovnaní s mužmi (Li, Gan, Li a kol., 2016).

⁶⁾ Pažerák v češtine znamená jícen.

⁷⁾ Maternica v češtine znamená děloha.

⁸⁾ Oblička v češtine znamená ledvina.

Uvedomenie si dôležitosti úlohy faktorov životného štýlu vo vzťahu medzi obezitou a rakovinou je veľmi podstatné. Jedným z najdôležitejších faktorov je udržiavanie zdravej váhy počas celého života čo sa dá dosiahnuť práve pravidelnou fyzickou aktivitou a obmedzením spotreby energeticky náročných potravín a sladkých nápojov. K ďalším dôležitým dietetickým opatreniam patrí konzumácia stravy s vysokým obsahom rastlinných potravín a obmedzenie nadmerného solenia⁹⁾ (Vucenik, Stains, 2012). Zároveň, medzi dokázaný rizikový faktor, ktorý zvyšuje riziko vzniku ako obezity, tak kolorektálneho karcinómu bola nadmerná konzumácia červeného a spracovaného mäsa (Alexander, Weed, Cushing a kol., 2011; Huxley, Ansary-Moghaddam, Clifton a kol., 2009; Magalhães, Peleteiro, Lunet, 2012; Norat, Bingham, Ferrari a kol., 2005).

⁹⁾Odporúčaná denná dávka soli podľa Svetovej zdravotníckej organizácie je menej ako 5 gramov denne (WHO, 2016).

2. METODOLOGICKÝ RÁMEC PREDKLADAJÚCICH PUBLIKÁCIÍ

2.1 Zoznam publikácií zaradených do rigorózne práce

- I. VPLYV NADVÁHY A OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU RAKOVINY V ČESKEJ POPULÁCI
- II. ODHADOVANIE VPLYVU NADVÁHY A OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU RAKOVINY U ČESKEJ A SLOVENSKEJ POPULÁCIE
- III. PREVALENCE OF DIABETES AND PREDIABETES AND ITS RISK FACTORS IN ADULTS AGED 25-64 IN THE CZECH REPUBLIC: A CROSS SECTIONAL APPROACH

Predkladajúcu rigoróznú prácu tvorí súbor 3 článkov, z toho dva (I – II) boli publikované v odborných časopisoch. Prvý článok (I) bol zverejnený v časopise “*Demografie*” a druhý (II) v časopise “*Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*”. Tretí (III) článok bol zaslaný 25.2.2020 k recenznému konaniu do časopisu “*Diabetes Research and Clinical Practice*”.

2.2 Predstavenie a charakteristika publikácií zaradených do rigorózne práce

Predkladajúca rigorózna práca tvorí celkovo súbor 3 súvisiacich článkov. Zatiaľ, čo prvá (I) a druhá (II) analýza bola zameraná na problematiku rizikového faktora nadváhy ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) a obezity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) na riziko úmrtí na vybraných typov zhubných novotvarov (ZN), tretia (III) analýza sa venovala zistením prevalencie prediabetu a diabetu a zhodnotením ich vzťahu k rôznym rizikovým faktorom.

Analýzy v prvých dvoch prípadových štúdiách boli spracované pomocou odhadu vplyvu nadváhy a obezity na riziko úmrtí ZN pomocou populačnej atributívnej frakcie (PAF), ktorá bola vypočítaná pomocou vzorca:

$$PAF = \frac{\sum_i p_i(RR_i - 1)}{\sum_i p_i RR_i}$$

Kedy premennú RR_i je možné definovať ako relatívne riziko úmrtnosti na vybraný ZN súvisiaci s BMI (i). Hodnota p_i je podiel populácie v kategórii BMI (i). V daných štúdiách je teda PAF

možné vyjadriť ako podiel úmrtí, ktorým by sa dalo predísť, keby bola expozícia vysokému indexu telesnej hmotnosti ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) v populácii eliminovaná (WHO, 2018b).

V prvej štúdii bola odhadovaná intenzita úmrtnosti na vybrané druhy ZN u českej populácie v roku 2016 podľa pohlavia, pričom ZN medzi ktorými sa analyzovala súvislosť k nadváhe a obezite, podľa World Cancer Research Fund International (WCRF, 2018), boli: ZN pažeráka, hrubého čreva, rektosigmoidového spojenia, konečníka, obličiek okrem obličkovej panvičky, obličkovej panvičky, močovodu, močového mechúra, iných bližšie nešpecifikovaných močových orgánov, tela maternice a prsníka v postmenopauze. Spracovaná analýza čerpala z troch hlavných zdrojov dát. K prvému zdroju boli zaradené údaje o nadváhe ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) a obezite ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) z výberového šetrenia o zdraví European Health Interview Survey (EHIS 2008). Druhý zdroj bol získaný z demografickej ročenky 2016, kedy sa v analýze použili dáta o počtoch úmrtí na vybrané ZN podľa pohlavia. Nakoľko nadváha a obezita sa všeobecne považujú za chronické ochorenia, autori počítali s určitým obdobím latencie medzi expozíciou a úmrtnosťou na vybrané ZN. Ako priemernú dobu latencie si u oboch štúdií, cieľom ktorých bolo vypočítanie PAF, zvolili 8 rokov. Zvolenie danej doby bolo podmienené hlavne dostupnými dátami a odporučeniami autorov zaoberajúcimi sa podobnými analýzami (Renahan, Soerjomataramb, Leitzmann, 2010). Medzi posledný zdroj patril odhad RR špecifické pre vznik ZN v konzekvencii vysokého BMI získaný z metaanalýz autorov Bergström, Pisani, Tenet a kol. (2001).

Zatiaľ, čo v prvej štúdii sa autori zameriavali len českú populáciu, v druhom článku sa rozhodli rozšíriť svoju analýzu o špecifickú PAF pre vek (konkrétne pre vekové skupiny 45–54, 55–64, 65–74, 75 a viac rokov), ktorý sa rovnako považuje za jeden z nemodifikovateľných rizikových faktorov vzniku ZN. Teda so zvyšujúcim sa vekom sa zvyšuje aj riziko vzniku ZN (NIH, 2015). Súčasne bolo cieľom porovnať PAF medzi českou a slovenskou populáciou vo veku od 45 rokov a viac, podľa pohlavia. Zdroj dát, tak ako u prvej štúdie, bol pre prevalenciu nadváhy a obezity EHIS (UZIS ČR, 2011, ŠÚSR, 2018) a počty úmrtí na jednotlivé typy ZN v roku 2016 u českej populácie boli z demografickej ročenky (ČSÚ, 2017) a u slovenskej populácie zo Štatistického úradu Slovenskej republiky (ŠÚSR, 2018). Zhubné novotvary, ktoré sa analyzovali boli rovnaké ako v prvej štúdii, zároveň ale autori rozšírili zoznam o analýzu ZN žlčníka a pankreasu.

Posledný článok zaradený do rigoróznej práce sa venuje prediabetu a diabetu. Ide tému, ktorá je vzájomne prepojená s problematikou vysokého BMI a nádorovými ochoreniami. Chronická obezita má príčinnú spojitosť s funkčnými poruchami organizmu a ochoreniami ako je práve diabetes mellitus 2. typu. Prítomnosť diabetu 2. typu následne zvyšuje riziko vzniku nádorových ochorení (Arnold, Pandeya, Byrnes a kol., 2015). Hlavným cieľom štúdie bolo teda zistiť prevalenciu prediabetu a diabetu v českej populácii vo veku od 25 do 64 rokov veku. Súčasne bola snaha zhodnotiť ich vzťahy s rôznymi determinantmi zdravia ako sociálno-demografickými (pohlavie, veková skupina, vzdelanie a miesto bydliska), životným štýlom (fajčenie, konzumácia alkoholu, fyzická aktivita a užívanie marihuany), anamnestickými údajmi (osobná anamnéza diabetu, hypertenzia, dyslipidémia, terapia antidiabetík, antihypertenzív alebo terapia znižujúca cholesterol) a metabolickými rizikovými faktormi, ktoré vyšetroval lekár (BMI, cholesterol v krvi, glykovaný hemoglobín, krvný tlak, obvod pásu). Údaje pre analýzu boli použité z českého prieskumu EHES, 2014.

Študovaná populácia bola rozdelená do troch skupín a to podľa hladiny glykovaného hemoglobínu a prevalencie diabetu na nediabetickú ($HbA1c \leq 38$ mmol/mol), prediabetickú ($HbA1c \geq 39$ a < 48 mmol/mol) a diabetickú skupinu ($HbA1c \geq 48$). Štatistická metóda, ktorá sa použila pre vzájomné porovnanie sledovanej populácie rozdelenej do spomínaných troch skupín, bola jednoúrovňová analýza rozplytu (ANOVA). Následne sa použil χ^2 test pre porovnanie miery prevalencie medzi nediabetickou a prediabetickou skupinou a nediabetickou a diabetickou skupinou v kategoriálnych premenných. Záverom bola použitá binárna logistická regresia na odhad pravdepodobnosti pomeru pre sadu sociálno-demografických, metabolických faktorov a premenných životného štýlu. Premenné metabolických faktorov a životného štýlu boli kontrolované podľa veku a pohlavia. Závislé binárne premenné boli stanovené ako prediabetes (1) verus nediabetes (0) a podobne diabetes (1) verus nediabetes (0). Pre spracovanie údajov všetkých analýz sa použil štatistický software STATA 14.

3. ZÁVER

Závery, ktoré sú obsiahnuté v predkladajúcej rigoróznej práci, a ktoré boli predstavené prostredníctvom vzájomne previazaných štúdií, predkladajú zistenia dôležité k plánovaniu intervencií a dôležitosti ich aplikovania do praxe. Analýzami sa podarilo potvrdiť, že vysoká hladina BMI je skutočne spojená so zvýšeným rizikom úmrtnosti na vybrané druhy novotvarov a prevalenciu diabetu.

Potvrdilo sa, že ako u českej, tak slovenskej populácii predstavuje nadváha a obezita problém, ktorý z dlhodobého pohľadu ovplyvňuje populačné zdravie. Je možné konštatovať, že podľa odhadov prvej štúdie (I), v Česku zomrelo v roku 2016 až 7 % pacientov, ktorým bol diagnostikovaný jeden z vybraných zhubných novotvarov, v dôsledku chronickej nadváhy a obezity. Teda, 7 % úmrtí na ZN by bolo možné predísť, kedy sa eliminoval rizikový faktor v podobe vysokej hladiny BMI. Dokonca, až polovica prípadov z celkového počtu úmrtí na ZN pažeráka ako u mužov, tak u žien bola pripísaná vysokej hladine BMI. Z druhej štúdie (II) vychádza, že u ženskej populácie je sledovateľná stúpajúca PAF s vekom. Zatiaľ, čo vo vekovej kategórii 45–54 rokov veku bola PAF 7,5 % u českých žien a 6,0 % u slovenských žien, tak vo vekovej kategórii 75 a viac bola 9,1 % u českých žien a 10,1 % u slovenských žien. To je možné pripísať tomu, že so starnutím ženskej populácie dochádza aj k nárastu telesnej hmotnosti. Z čoho vyplýva, že s rastúcim vekom sa zvyšuje aj riziko vzniku obezity a následne riziko úmrtia na zhubné novotvary. Tretia analýza (III) logistickou regresiou ukázala, že nadváha a obezita významne zvyšujú riziko vzniku prediabetu a diabetu. Obezita zvyšuje riziko vzniku prediabetu 2,4krát (CI95% 1,666–3,461, p-value<0,001) a diabetes dokonca až 10krát (OR=9,9, CI95% 4,817–20,2000, p-value<0,001).

Obezita, novotvary a diabetes 2. typu sa zaraďujú medzi chronické ochorenia s nepriaznivou prognózou, ktoré majú svojim dlhodobým pôsobením negatívny vplyv ako na chorobnosť, tak úmrtnosť populácie. Použitie práve multidisciplinárnych liečebných stratégií, ktoré by mali vplyv na znižujúcu sa incidenciu daných ochorení, by malo pravdepodobne väčší vplyv na úmrtnosť ako individuálne riešenie každého ochorenia. Je dôležité si uvedomiť, že práve primárna prevencia, ktorá je zameraná na faktory pozitívne vplývajúce na zdravý životný štýl (odvykanie od fajčenia, zvýšenie pohybovej aktivity a úprava telesnej hmotnosti alebo zlepšenie stravovacích návykov), sú vzájomne prelínajúce faktory pozitívne pôsobiace, nie len na nadváhu, obezitu, novotvary a diabetes, ale aj kardiovaskulárne ochorenia, pohybový aparát

a duševné zdravie jedinca. Je alarmujúce, že problém vysokej hladiny BMI zasahuje čoraz viac mladšiu populáciu. V boji proti nadváhe a obezite, ako aj ich komplikáciám je preto potrebné sa zaoberať už v detskom veku (podporou dojčenia, podávaním vyváženej stravy v školách, zvýšeným počtom hodín telesnej výchovy, zvýšením počtu aktívnych prestávok, menšiemu vystavovaniu reklamám na sladké a nezdravé jedlá, nápoje...). Na zvýšenie športových aktivít celej populácie je potrebné vybudovať viacej športových areálov. Zároveň je potrebné, aby populácia prebrala zodpovednosť za svoje zdravie a uvedomovala si dôsledky svojho správania a životného štýlu. K tomu je nevyhnutná neustála edukácia celej populácie a koordinovaný postup tvorcov politik, vychovávateľov a zdravotníckych odborníkov od praktických lekárov, diabetológov až po dietológov, psychológov a trénerov. Odborníci však musia mať vytvorené celospoločenské podmienky na to, aby sa dokázali po všetkých stránkach postarať ako o prevenciu, tak liečbu týchto osôb. V neposlednom rade je potrebné bojovať aj proti enormným komerčným záujmom, ktoré sú v protiklade s efektívnou verejnou zdravotnou politikou.

POUŽITÁ LITERATÚRA

ADA (2010): Standards of Medical Care in Diabetes—2010. American Diabetes Association, 33, 1, S11–S61.

AL-GOBLAN, A. S., AL-ALFI, M. A., KHAN, M. Z. (2014): Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 7, 587–591.

ALEXANDER, D. D., WEED, D. L., CUSHING, C. A. (2011): Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 20, 4, 293–307.

ARNOLD, M., PANDEYA, N., BYRNES, G. a kol. (2015): Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncology*, 16, 1, 36–46.

BERITA, (2017): 2040, A Total of 642 Million People Will Experience Diabetes, Official Website of West Java Province,
https://www.jabarprov.go.id/En/index.php/news/4807/2040_A_Total_of_642_Million_People_Will_Experience_Diabetes%20Berita%202017 (cit. 25.3.2020).

BHUPATHIRAJU, S. N., HU, F. B. (2016): Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circulation Research*, 118, 11, 1723–1735.

BIANCHINI, F., KAAKS, R., VAINIO, H. (2002): Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncology*, 3, 9, 565–574.

BERGSTRÖM, A., PISANI, P., TENET, V. a kol. (2001): Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International Journal of Cancer*, 91, 3, 421–430.

CALLE, E. E., KAAKS, R. (2004): Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 4, 8, 579–591.

CALLE, E. E., RODRIGUEZ, C., WALKER-THURMOND, K. a kol. (2003): Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England Journal of Medicine*, 348, 17, 1625–1638.

CAMPBELL, P. T., NEWTON, C. C., FREEDMAN, N. D. a kol. (2016): Body mass index, waist circumference, diabetes, and risk of liver cancer for U.S. adults. *Cancer Research* 2016; 76, 20, 6076–6083.

CDC (2020): Obesity is a common, serious, and costly disease. Adult Obesity Facts. (CDC) Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html> (cit. 20.3.2020).

ČSÚ (2017): Demografická ročenka České republiky – 2016. (ČSÚ) Český statistický úřad, Praha, <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-rocenka-ceske-republiky-2016> (12.7.2018).

DIAB (2018): Obezita a jej manažment. *Forum Diabetologicum*, 7, 2, 117–131.

DIABETES (2019): Diabetes and Obesity. Diabetes.co.uk - the global diabetes community, <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-and-obesity.html> (cit. 25.3.2020).

DUFFEY, K. J., GORDON-LARSEN, P., SHIKANY, J. M. (2010): Food price and diet and health outcomes: 20 years of the CARDIA Study. *Archives of Internal Medicine*, 170, 5, 420–426.

ERNST, H. (2018): Age of Onset for Type 2 Diabetes: Know Your Risk. Healthline, <https://www.healthline.com/health/type-2-diabetes-age-of-onset> (cit. 25.3.2020).

EUROSTAT (2019): Database, <https://ec.europa.eu/eurostat/data/database> (cit. 26.3.2020).

GALLAGHER, E. J., LEROITH, D. (2015): Obesity and diabetes: The increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiological Reviews*, 95, 3, 727–748.

GBD (2019): Health Effects of Dietary Risks in 195 Countries: Findings from the Global Burden of Diseases Study 2017. *The Lancet*, 19, 30041–30048.

GENKINGER, J. M., SPIEGELMAN, D., ANDERSON, K. E. a kol. (2011): A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *International Journal of Cancer*, 129, 7, 1708–1717.

GREGOR, M. F., HOTAMISLIGIL, G. S. (2011): Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 29, 415–445.

HAWKES, C. (2006): Uneven dietary development: linking the policies and processes of globalization with the nutrition transition, obesity and diet-related chronic diseases. *Global Health*, 2, 4, 1–18.

HLÚBIK, P., KUNEŠOVÁ, M., FRIED, M. a kol. (2009): OBEZITA. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Praha.

HOYO, C., COOK, M. B., KAMANGAR, F. a kol. (2012): Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *International Journal of Epidemiology*, 41,6, 1706–1718.

HRUBY, A., HU, F. K. (2016): The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 33, 7, 673–689.

HUXLEY, R. R., ANSARY-MOGHADDAM, A. A., CLIFTON P. (2009): The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: A quantitative overview of the epidemiological evidence. *International Journal of Cancer*, 125, 171–180.

CHEN, Y., LIU, L., WANG, X. a kol. (2013): Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 22, 8, 1395–1408.

CHEN, Y., WANG, X., WANG, J. a kol. (2012): Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*, 48, 14, 2137–2145.

IARC (2002): Weight control and physical activity. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Lyon (cit. 4.3.2020).

JACKULIAK, P., KOLLEROVÁ, J., PAYER, J. (2014): Hormonálne zmeny a obezita, <https://www.alphamedical.sk/casopis-invito/diferencialna-diagnostika-endokrinnych-pricin-obezity> (cit. 4.3.2020).

JAMES, W. P. T. (2019): Epidemiology of Obesity. *Obesity*, 1–30.

KAACKS, R., KÜHN, T. (2014): Epidemiology: obesity and cancer-the evidence is fattening up. *Nat Rev Endocrinol*, 10, 11, 644–645.

KELLY, T., YANG, W., CHEN, C. S. a kol. (2008): Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity*, 32, 1431–1437.

KHEMKA, V. K., BANERJEE, A. (2017): Metabolic risk factors in obesity and diabetes mellitus: implications in the pathogenesis and therapy. *Integrative Obesity and Diabetes*, 3, 3, 1–4.

LAUBY-SECRETAN, B., SCOCCIANTI, CH., LOOMIS, D. a kol. (2016): Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England Journal of Medicine*, 375, 8, 794–798.

LI, L., GAN, Y., LI, W. a kol. (2016): Overweight, obesity and the risk of gallbladder and extrahepatic bile duct cancers: A meta-analysis of observational studies. *Obesity (Silver Spring)*, 24, 8, 1786–1802.

MA, Y., YANG, Y., WANG, F. a kol. (2013): Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*, 8, 1, e53916.

MADDATU, J., ANDERSON-BAUCUM, E., EVANS-MOLINA, C. (2017): Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. *Translational Research*, 184, 101–107.

MAGALHÃES, B., PELETEIRO, B., LUNET, N. (2012): Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, 21, 1, 15–23.

MULIER, T., DANTAS, I. (2012): Nestle to Sail Amazon Rivers to Reach Emerging-Market Consumers, <https://www.bloomberg.com/news/articles/2010-06-17/nestle-navigates-amazon-rivers-to-reach-cut-off-consumers-before-unilever> (cit. 5.3.2020).

NIH (2015): Obesity and Cancer. National Institutes of Health, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet#how-common-is-overweight-or-obesity> (cit. 26.3.2020).

NCZI (2020): Medzinárodná klasifikácia chorôb – MKCH. Národné centrum zdravotníckych informácií, <http://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/Medzinarodna-klasifikacia-chorob-MKCH-10.aspx> (cit. 24.4.2020).

NORAT, T., BINGHAM, S., FERRARI, P. (2005): Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 12, 906–916.

RANDI, G., FRANCESCHI S., LA VECCHIA, C. (2006): Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *International Journal of Cancer*, 118, 7, 1591–1602.

REEVES, G. K., PIRIE, K., BERAL, V. a kol. (2007): Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the million women study: Cohort study. *British Medical Journal*, 335, 7630, 1134–1139.

RENEHAN, A., SOERJOMATARAMB, I., LEITZMANN, M. F. (2010): Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *European Journal of Cancer*. 46(14), s. 2581–2591.

RENEHAN, A. G., TYSON, M., EGGER, M. a kol. (2008): Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 371, 9612, 569–578.

RITCHIE, H., ROSER, M. (2020): Obesity. *Our World in Data*, <https://ourworldindata.org/obesity#note-4> (cit. 24.3.2020).

ROBERTS, D. L., DIVE, C., RENEHAN, A. G. (2010): Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annual Review of Medicine*, 61, 301–316.

SAMI, W., ANSARI, T., BUTT, N. S. a kol. (2017): Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International Journal of Health Science*, 11, 2, 65–71.

SHAI, I., JIANG, R., MANSON, J. E. a kol. (2006): Ethnicity, Obesity, and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *American Diabetes Association*, 29, 7, 1585–1590.

SEO, B. R., BHARDWAJ, P., CHOI, S. (2015): Obesity-dependent changes in interstitial ECM mechanics promote breast tumorigenesis. *Science Translational Medicine*, 7, 301, 301–130.

SETIAWAN, V. W., YANG, H. P., PIKE, M. C. a kol. (2013): Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology*, 31, 20, 2607–2618.

ŠÚSR (2018): Databáza časových radov SLOVSTAT. Štatistický úrad Slovenskej republiky, Bratislava, <http://www.statistics.sk/pls/elisw/vbd> (12.7.2018).

TSAI, S., CLEMENTE-CASARES, X., REVELO, X. S. a kol. (2015): Are Obesity-Related Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Autoimmune Diseases? *Diabetes*, 64, 6, 1886–1897.

ÚZIS ČR (2011): Evropské výběrové šetření o zdraví v České republice EHIS 2008, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha (12.7.2018).

VUCENIK, I., STAINS, J. P. (2012): Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1271, 37–43.

WANG, F., XU, Y. (2014): Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *International Journal of Cancer*, 135, 7, 1673–1686.

WCRF (2007): Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 2nd edition. Washington, DC, USA: American Institute for Cancer Research. (WCRF) World Cancer Research Fund International, London (cit. 4.3.2020).

WCRF (2018): Cancers. (WCRF) World Cancer Research Fund International, London, <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancers> (cit. 4.3.2020).

WOLIN, K. Y., CARSON, K., COLDITZ, G. A. (2010): Obesity and cancer. *Oncologist*, 15, 6, 556–565.

WHO (2016): Salt reduction. (WHO) World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction> (cit. 27.3.2020).

WHO (2018a): Diabetes. (WHO) World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (cit. 24.3.2020).

WHO (2018b): Metrics: Population Attributable Fraction (PAF). (WHO) World Health Organization, https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_paf/en/ (cit. 27.3.2020).

WHO (2020a): What is overweight and obesity? Global Strategy on Diet, Physical Activity and (WHO) Health. World Health Organization, https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/ (cit. 4.3.2020).

WHO (2020b): Overweight and obesity. Global Health Observatory (GHO) data. (WHO) World Health Organization, https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/ (cit. 15.3.2020).

WHO (2020c): Controlling the global obesity epidemic. Nutrition. (WHO) World Health Organization, <https://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/> (cit. 20.3.2020).

WHO (2020d): Metrics: Population Attributable Fraction (PAF). Health statistics and information systems. (WHO) World Health Organization, https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_paf/en/ (cit. 20.3.2020).

WHO (2020e): Obesity and overweight. (WHO) World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (cit. 20.3.2020).

PUBLIKÁCIE ZARADENÉ DO RIGORÓZNEJ PRÁCE

- I. VPLYV NADVÁHY A OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU RAKOVINY V ČESKEJ POPULÁCI
- II. ODHADOVANIE VPLYVU NADVÁHY A OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU RAKOVINY U ČESKEJ A SLOVENSKEJ POPULÁCIE
- III. PREVALENCE OF DIABETES AND PREDIABETES AND ITS RISK FACTORS IN ADULTS AGED 25-64 IN THE CZECH REPUBLIC: A CROSS SECTIONAL APPROACH

I. VPLYV NADVÁHY A OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU RAKOVINY V ČESKEJ POPULÁCI¹⁰⁾

¹⁰⁾ *Rozsah a grafická úprava jednotlivých článkov odpovedá pokynom časopisov, v ktorých boli jednotlivé práce publikované.*

II. ODHADOVANIE VPLYVU NADVÁHY A OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU RAKOVINY U ČESKEJ A SLOVENSKEJ POPULÁCIE¹⁾

¹⁾ *Rozsah a grafická úprava jednotlivých článkov odpovedá pokynom pre rukopis autorov a recenzentov, v ktorých boli jednotlivé práce publikované.*

III. PREVALENCE OF DIABETES AND PREDIABETES AND ITS RISK FACTORS IN ADULTS AGED 25-64 IN THE CZECH REPUBLIC: A CROSS SECTIONAL APPROACH¹²⁾

¹²⁾ *Rozsah a grafická úprava jednotlivých článkov odpovedá pokynom pre rukopis autorov a recenzentov, v ktorých boli jednotlivé práce publikované.*